



TITLE:

BRONCHODILATOR INHALATION DURING
EVLP IMPROVES POST-TRANSPLANT GRAFT
FUNCTION FOLLOWING WARM ISCHEMIA(
Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Hijiya, Kyoko

CITATION:

Hijiya, Kyoko. BRONCHODILATOR INHALATION DURING EVLP IMPROVES POST-
TRANSPLANT GRAFT FUNCTION FOLLOWING WARM ISCHEMIA. 京都大学, 2017, 博士(医学
)

ISSUE DATE:

2017-01-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20082>

RIGHT:

京都大学	博士 (医学)	氏 名	土 屋 恭 子
論文題目	BRONCHODILATOR INHALATION DURING EVLP IMPROVES POST-TRANSPLANT GRAFT FUNCTION FOLLOWING WARM ISCHEMIA (体外肺灌流中の気管支拡張薬の吸入は、温虚血後の移植後グラフト肺機能を改善する)		
(論文内容の要旨)			
【背景】			
肺移植におけるドナー不足は深刻であり、ドナー不足解消のため心停止ドナーの温虚血障害肺の使用も検討されている。近年、 Ex vivo lung perfusion (EVLP) が臨床で用いられ、グラフト評価や治療効果について期待されている。EVLP 中に薬物を投与して治療効果を検討した報告はあるが、移植モデルで検討した報告は少ない。 β_2 受容体刺激剤は cyclic adenosine monophosphate (cAMP) 生成を促進することで気道や血管の平滑筋弛緩、浮腫軽減などの作用をもたらす。これまでに、温虚血障害肺における EVLP 中の β_2 受容体刺激剤経気道投与による肺保護効果が示されているが、ヒトに対する効果をより忠実に再現可能な大動物移植モデルでは示されていない。したがって、今回、大動物移植モデルを使用し、 EVLP 中に経気道投与した短時間作用型 β_2 受容体刺激剤の肺保護効果を検証した。			
【方法】			
KCL を用いて心停止を導入したビーグル犬 10 頭を室温に 150 分放置した。無作為に 5 頭ずつの 2 群に分け、治療群 (BETA 群)、コントロール群 (CON 群)とした。心肺ブロックを摘出し 120 分の EVLP を行ったが、その間、 BETA 群は短時間作用型 β_2 刺激剤であるプロカテロールを $1400\ \mu\text{g}$ 、 CON 群はコントロール溶媒を経気道投与した。 EVLP 終了後、左肺をレシピエント犬 (左肺全摘後) に移植し、 4 時間後にレシピエントを犠牲死させた。 EVLP 中および移植後の生理学的データ、肺組織の病理学的所見、肺組織の cAMP および adenosine triphosphate (ATP) を評価した。			
【結果】			
レシピエントは全例犠牲死まで生存した。 EVLP 終了時、 BETA 群と CON 群において、生理学的指標は有意差を認めなかった。しかし、移植後は、BETA 群は CON 群に比べ、生理学的指標は全て有意に良好な結果であった (移植 4 時間後における動脈血中の酸素分圧: BETA 群 $602.4 \pm 71.6\ \text{mmHg}$ に対し、 CON 群 $95.6 \pm 68.4\ \text{mmHg}$ 。肺血管抵抗: BETA 群 $553.4 \pm 219.9\ \text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ に対し、 CON 群 $884.6 \pm 146.6\ \text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ 。気道コンプライアンス: BETA 群 $25.9 \pm 3.1\ \text{ml/cmH}_2\text{O}$ に対し、 CON 群 $12.1 \pm 1.4\ \text{ml/cmH}_2\text{O}$)。 BETA 群において、移植後問題となるようなプロカテロールの副作用は認めなかった。移植 4 時間後の肉眼所見は、 BETA 群に比べ CON 群で強い浮腫を認め、肺の乾湿重量比も CON 群でより高値であった。病理学的所見においても、 BETA 群に比べ CON 群で、より強い障害を認めた。肺組織中の cAMP は、 EVLP 終了時 (BETA 群が $2.1 \pm 1.3\ \text{pmol/protein mg}$ に対し、 CON 群が $0.7 \pm 0.1\ \text{pmol/protein mg}$) と移植 4 時間後 (BETA 群が $3.7 \pm 3.2\ \text{pmol/protein mg}$ に対し、 CON 群が 0.8 ± 0.2			

pmol/protein mg) のいずれも、 BETA 群で有意に高値であった。肺組織中の ATP も、 EVLP 終了時と移植 4 時間後のいずれも BETA 群で有意に高値であった。 【結語】 EVLP 中の高容量 β_2 受容体刺激剤経気道投与は、犬モデルにおいて、問題となるような副作用をもたらさずに、移植後早期のグラフト機能を改善し、臨床応用の可能性があると考えられた。			
(論文審査の結果の要旨) 肺移植におけるドナー不足解消のため、心停止ドナーにおける温虚血障害肺の使用や、ex vivo lung perfusion (体外灌流: EVLP)を用いたグラフト肺の評価や治療が期待されている。気管支拡張薬である β_2 受容体刺激剤は、cyclic adenosine monophosphate (cAMP) 生成を促進することで、気道や血管の平滑筋弛緩、浮腫軽減などの作用をもたらす。以前に、温虚血障害肺における EVLP 中の β_2 受容体刺激剤吸入による肺保護効果が小動物で示されているが、ヒトに対する効果を再現可能な大動物モデルでは示されていない。そこで、大動物移植モデルを使用し、EVLP 中の β_2 受容体刺激剤吸入の肺保護効果を検証した。心停止後 150 分安置したビーグル犬の肺を摘出し、 β_2 受容体刺激剤または対照溶媒の吸入を併用しつつ EVLP を 120 分施行後、左肺をレシピエントに移植した。EVLP 中の生理学的指標は 2 群間で有意差を認めなかったが、移植後は β_2 群において、生理学的指標が有意に改善し、肺内の cAMP や ATP が高値であった。また、重篤な副作用は認めなかった。結論として、温虚血障害肺に対する EVLP 中の β_2 受容体刺激剤吸入は、重篤な副作用なく移植後の肺障害を緩和すると考えられた。 以上の研究は「心停止ドナーにおける肺障害」の治療法の解明に貢献し臨床肺移植におけるドナー肺不足対策に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 2 8 年 1 2 月 1 4 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日: 年 月 日以降			